

THESIS MUNICH 1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

DIE HYPEREMESIS GRAVIDARUM
ALS URSACHE EXOGENER
MISSBILDUNGEN UND
DIE ROLLE DER ANTIEMETICA

Anton Epple



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DIE HYPEREMESIS GRAVIDARUM
ALS URSACHE EXOGENER
MISSBILDUNGEN UND
DIE ROLLE DER ANTIEMETICA

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anton Epple
aus Türkheim

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. DÖRING
Mitberichterstatter:	Professor Dr. BICKENBACH
Dekan:	Professor Dr. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 16.11.1965

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung

II. Allgemeiner Teil

1. Definition des Begriffes Mißbildung
2. Ätiologie der Mißbildungen
3. Zeit der teratogenen Wirkungsmöglichkeit einer exogenen Noxe
4. Hyperemesis gravidarum als Ursache von Mißbildungen
5. Zur Frage der Bonamintherapie

III. Eigene Untersuchungen

1. Zur Arbeitsmethodik
2. Häufigkeit von Emesis und Hyperemesis gravidarum
3. Vergleich der Häufigkeit von Schwangerschaftserbrechen bei Allgemein- und Privatpatienten
4. Über die Häufigkeit von Mißbildungen insgesamt und als Folge einer Hyperemesis gravidarum
5. Über die Verordnung von Bonamine bei Schwangerschaftserbrechen
6. Über die Verordnung von Megaphen bei Schwangerschaftserbrechen
7. Tabellen

IV. Diskussion der Ergebnisse

V. Kasuistik

VI. Zusammenfassung

VII. Literaturverzeichnis

I. EINLEITUNG

Durch die Beobachtungen GREGGS in Australien im Jahre 1941, daß Röteln der Mutter in den ersten Monaten der Gravidität zu bestimmten Mißbildungen des Kindes führen können, war man darauf aufmerksam geworden, daß exogene Noxen maßgeblich an der Teratogenese beteiligt sind.

In neuerer Zeit interessierten sich viele Forscher für die Ätiologie und Häufigkeit von Mißbildungen.

Seit auf der Tagung der rheinisch - westfälischen Kinderärztereinigung in Düsseldorf am 19. 11. 1961 LENZ den Verdacht geäußert hatte, daß zwischen der Einnahme von Thalidomid und dem Dymeliesyndrom ein ursächlicher Zusammenhang bestehe und diese Vermutung Anfang 1962 durch Untersuchungen von LENZ, HUNGERLAND, WIEDEMANN, WEICKER, PFEIFFER, KOSENOW und vielen anderen bestätigt wurde, gewann die Frage nach der Exogenese von Mißbildungen ganz besondere Bedeutung. Man forderte, auch andere Medikamente auf ihre mögliche teratogene Wirkung zu untersuchen und empfahl mit Recht, den Gebrauch von Pharmaka in der Frühschwangerschaft einzuschränken.

Medikamente werden in den ersten Monaten der Schwangerschaft vor allem zur Behandlung der Emesis und Hyperemesis gravidarum benötigt. Da ein schweres Schwangerschaftserbrechen zu einem sehr bedrohlichen und ernst zu nehmenden Zustand der Frau führen kann, wird jedoch der Arzt nicht auf jegliche Arzneimittelapplikation verzichten können.

Möglicherweise ist auch eine Hyperemesis gravidarum Ursache von Mißbildungen. Eine optimale Therapie des Schwangerschaftserbrechens ist also auch aus diesem Grunde erwünscht. Wir brauchen somit ein Medikament, das intensiv genug das Erbrechen unterdrückt und mit Sicherheit keine teratogenen Nebenwirkungen entfaltet.

Als erfolgreiche Antiemetica zeigten sich Phenothiazinderivate (Megaphen, Psyquil, Prodactyl) und Meclizin (Bonamine, Peremesin forte, Postafen), Medikamente, denen jedoch in letzter Zeit eine mögliche teratogene Wirkung zugeschrieben wurde.

In der vorliegenden Arbeit gilt es, an Hand von Krankengeschichten der I. Münchner Frauenklinik, zu untersuchen, wieviel Prozent der schwangeren Frauen an einer Emesis oder Hyperemesis gravidarum litten, wie häufig Mißbildungen insgesamt und als Folge von Schwangerschaftserbrechen auftraten, in welchem Ausmaß Bonamine und Megaphen verordnet wurden und schließlich, ob nach Verabreichung dieser Medikamente vermehrt Mißbildungen auftraten.

Um eine kritische Auswertung der Ergebnisse zu ermöglichen, ist es nötig, eine Definition des Begriffes Mißbildung voranzustellen, die Ätiologie der Fehlbildungen zu besprechen und den Zeitraum der teratogenen Wirkung einer exoge-

nen Noxe zu bestimmen, die Bedeutung des Schwangerschaftserbrechens für die Entstehung von Mißbildungen darzulegen und auf die Probleme der Bonamintherapie einzugehen.

II. ALLGEMEINER TEIL

DEFINITION DES BEGRIFFES MIßBILDUNG

Eine gute Definition dessen, was wir unter einer Mißbildung verstehen, finden wir bei DEGENHART (14).

Er versteht darunter diejenigen anatomischen Veränderungen der Form und Struktur (mit und ohne Störung der Funktion) eines oder mehrerer Organe und Organsysteme oder des ganzen Körpers, die in der intrauterinen Bildungsepoche des Organismus, bevorzugt in den aufeinanderfolgenden Stufen der Primitiventwicklung und der Organogenese ausgelöst werden und phänotypisch außerhalb der Variationsbreite der Species liegen.

DEGENHART bezieht seine Definition sowohl auf die bei der Geburt makroskopisch wahrnehmbaren Form- und Strukturfehler der Organbereiche als auch auf die erst in späteren Stufen der Entwicklung zutage tretenden mikroskopisch und submikroskopisch im molekularen Bereich sich ereignenden Fehlbildungen.

Mißbildungen im strengen Sinn, sind *mala primae formationis*, Folgen entwicklungsphysiologischer Fehlleistungen, (BÜCHNER 6, HAMPERL 25). Von den Mißbildungen sind nach BICKENBACH (4) abzugrenzen alle Form- und Strukturabweichungen, die durch Raummangel (z. B. lagebedingte Klumpfüße und Schiefhals) oder als Folge intrauteriner Erkrankungen des Kindes entstanden sind. (z. B. syphilitische Sattelnase, Hydrocephalus internus bei Toxoplasmose, Darmatresie bei Enteritis). Letztere sind *mala secundae formationis*, also erst sekundär entstanden. Die Frucht zeigt hier Reaktionsweisen, die denen im extrauterinen Leben ähnlich sind.

Nun ist es jedoch praktisch oft nicht möglich, am geborenen Kind zu unterscheiden, ob eine Abnormität in der Zeit der Embryogenese oder erst später entstanden ist, ob also ein *malum primae* oder *secundae formationis* vorliegt. So läßt sich z. B. ein lagebedingter Klumpfuß oder Schiefhals bei leerer Familienanamnese von einem erblich bedingten nicht abgrenzen, eine enteritisbedingte Darmobliteration nicht von einer echten Atresie als Mißbildung trennen. Wir sind bei klinischen Untersuchungen folglich gezwungen, alle in Erscheinung tretenden Abweichungen der Form und Struktur als Mißbildungen im weiteren Sinne aufzufassen. Dies fällt umso leichter, als ja auch eine Mißbildung nur einen möglichen Folgezustand nach Erkrankung des Organismus im Verlauf der Embryogenese darstellt und so kein wesentlicher Unterschied zwischen Mißbildung und Erkrankung besteht (TÖNDURY 74).

ÄTIOLOGIE DER MIßBILDUNGEN

Mißbildungen bei Menschen hat es zu allen Zeiten gegeben. Bis zum Beginn des 19. Jahrhunderts wurden sie als Strafe Gottes, als Folge von Verwünschungen oder eines Versehens der Schwangeren oder auch als eine Laune der Natur gesehen. In der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts gelang es CAMILLE DARESTE durch mechanische Beeinflussung von Hühnereiern, durch Druck, Erhitzen, Abkühlen und Sauerstoffentzug Mißbildungen zu erzeugen. Damit wurde erstmals auf die Möglichkeit exogener Ursachen in der Teratogenese hingewiesen. Den entgeltigen Beweis erbrachte GREGG (23), der 1941 in Australien beobachtet hatte, daß vermehrt Mißbildungen (Linsentrübung, Innenohrschwerhörigkeit und Herzanomalien) bei Kindern auftraten, deren Mütter in den ersten Monaten der Schwangerschaft an Röteln erkrankt waren.

Heute sind durch statistische und experimentelle Untersuchungen eine Reihe teratogener Faktoren gesichert.

Wir wissen heute, daß jedes Phän von Erbfaktoren und Umweltseinflüssen bestimmt wird. Die pathogenetische Bedeutung der beiden Faktoren für die Teratogenese wurde in letzter Zeit lebhaft diskutiert (BÜCHNER 7 - 12, NACHTSHEIM 46, KRONE 37, FUHRMANN 20). Tierexperimentelle Untersuchungen (BÜCHNER 8 - 11, RÜBSAAMEN 56, DEGENHART 14, INGALLS 32) sowie Ergebnisse der Biochemie der Gene zeigen die enge Wechselbeziehung zwischen Gen und Umwelt.

THOMAS (63) teilt die Mißbildungen in drei Gruppen ein:

1. genbedingte;
2. milieubedingte;
3. aus einem Zusammenwirken von Erbfaktor und Umwelt entstandene Mißbildungen.

Zur ersten Gruppe gehören Chromosomenaberrationen, krankhafte Gene (echte Erbleiden), sowie Geninkompatibilitäten. Milieubedingt sind alle Mißbildungen, die durch exogene Faktoren reproduziert werden. Das Genmaterial ist normal. Als exogene Faktoren gelten: (NACHTSHEIM 46, BICKENBACH 4, KRONE 37, BAYER 2)

1. jonisierende Strahlen
2. Infektionskrankheiten
3. Mechanische Traumen
4. Sauerstoffmangel
5. Chemische Noxen: körperfremd: Pharmaka
körpereigen: Toxikosen
6. endokrine Störungen
7. gestörte Ernährung
8. unbekannte Faktoren

Den prozentual größten Teil beanspruchen unbekannte Faktoren. In weitaus der Mehrzahl der Fälle dürfte es sich in der Pathogenese der Mißbildungen um ein Zusammenwirken von Genkonstellation und Umweltfaktoren handeln, wie dies ja auch bei der normalen Entwicklung der Fall ist. (THALHAMMER 62)

Nach Schätzung WIEDEMANNs (71) sind ungefähr 20 % der Ursachen kindlicher Fehlbildungen rein exogener oder rein endogener Art; in ca. 80 % der Fälle entstehen Mißbildungen aus dem Zusammenwirken beider Faktoren.

Eine oder mehrere exogene Noxen lassen eine genbedingte latente Anlage zu einer pathologischen Entwicklung in Erscheinung treten, sobald die genbedingte Empfindlichkeitsschwelle (KRONE 37, WIEDEMANN 71) überschritten ist. Die Noxe wirkt als peristatischer Realisationsfaktor (NACHTSHEIM 46, DEGENHART 14).

In analoger Weise setzt GÖRTTLER (21) den Begriff der Synteratogenese. Bestimmte Determinationsfaktoren und exogene Realisationsfaktoren sind für die Ätiopathogenese der Mißbildungen entscheidend. Nach FUHRMANN (20) erscheinen bestimmte Kryptogene durch die Wirkung einer exogenen Noxe.

Verschiedene Beobachtungen lassen die Annahme zu, daß nicht ein einzelner teratogener Umweltfaktor eine Mißbildung realisiert, sondern daß dazu meist mehrere schädigende Einflüsse nötig sind. Wir sprechen von multicausaler Genese. BICKENBACH (4) schließt aus der Tatsache, daß Monstren nach Rötelinfectionen der Mutter in Amerika bei 80 %, in Europa bei 20 bis 25 % der Geburten auftreten, auf eine multicausale Genese der Mißbildungen. Nach WIEDEMANN (71) wird der Schwellenwert für die Sensibilität einer Noxe durch zusätzliche teratogene Faktoren gesenkt. Auch beim WIEDEMANN-Dysmeliesyndrom sehen verschiedene Autoren im Thalidomid nicht die einzige Ursache für das Entstehen dieser Extremitätenmißbildungen, sondern glauben, daß bei der Realisation dieses Syndroms mehrere Faktoren mitwirken (KRONE 37, v. MASSENBACH 42, WEGERLE 68).

Da das Entstehen genbedingter Mißbildungen nicht zu verhindern ist, muß besonderer Wert auf das Wissen um die peristatischen teratogenen Faktoren gelegt werden, damit die als keimischädigend erkannten Umweltseinflüsse von der werdenden Mutter ferngehalten werden können.

ZEIT DER TERATOGENEN WIRKUNGSMÖGLICHKEIT EINER EXOGENEN NOXE

Die Reaktion des fetalen Organismus auf die verschiedenen peristatischen Einflüsse verläuft phasenabhängig. Entscheidend sowohl für die Schwere als auch die Art einer Fehlbildung ist neben der Noxe der Zeitpunkt der Einwirkung (KRONE 37, OTTO 54, IMHOLZ und KLOOS 31).

Wesentlich für diese Erkenntnis waren BÜCHNERs (8 - 11) Experimente an Molchembryonen.

Je früher ein schädigender Faktor einwirkt, desto größer ist der Effekt, da dann noch die Differenzierung weiterer Bereiche gestört werden kann. Die Empfindlichkeit auf exogene Noxen ist also in den einzelnen Zeitabschnitten der Entwicklung verschieden. Sie ist in den ersten acht Wochen am größten und klingt in den nachfolgenden Wochen der Organdifferenzierung ab. Nach dem dritten Monat treten Mißbildungen nur noch in wenigen Organbereichen auf, z. B. bei der Feindifferenzierung des Großhirns und der Zähne (DEGENHART 14). Entsprechend der

Einteilung des Entwicklungsgeschehens in Phasen spricht man betreffs des Zeitpunkts der Noxenwirkung von Phasenspezifität, ein von BICKENBACH (persönliche Mitteilung) geprägter, von anderen Autoren (KNÖRR 36, HÖVELS 30) aufgegriffener Begriff. Mißbildungen einzelner Organe entstehen besonders dann, wenn die Schädlichkeit während der Determinationszeit der betreffenden Organe einwirkt. Unter Determinationszeit verstehen wir die Phase der Entwicklung, in der die Zelldifferenzierung mit dem Ziel einer bestimmten Organbildung ihr Maximum erreicht. BICKENBACH (4), sich wieder auf andere Autoren beziehend, stellte diese Determinationszeiten zusammen und schuf so ein "Horaire embryopatique".

Neue Aspekte ergaben Untersuchungen über virusbedingte Embryopathien von TÖNDURY (75). Neben dem Virusbefall der Frucht während der Zeit der Organ-differenzierung, also innerhalb der ersten 8 - 12 Wochen, besteht noch die Möglichkeit sekundärer Schädigung primär normal angelegter Organe mit normaler Entwicklungstendenz durch die Viren. Diese dringen über das Chorionepithel und die Choriongefäße in die Frucht ein und bewirken speziell im Gefäßendothel und am Endokard Schäden. Diese sind später am geborenen Kind nicht abzutrennen von Defekten die während der eigentlichen Organdifferenzierung entstanden sind. So reproduziert TÖNDURY als Beispiel einen Schnitt durch ein Cor triloculare biventriculare eines 4 Monate alten Feten, dessen Vorhof einen weiten schlaffen Sack bildet und dessen Septum durch Virusbefall sekundär geschädigt wurde. Außerdem kommt es im Parenchym virusgeschädigter Organe zu Blutungen in Folge Gefäßwanddefekten, das Gewebe wird aufgelöst und hinterläßt Zysten, die ihrerseits wiederum die Differenzierungsprozesse anderer sich später entwickelnder Organe stören können.

HYPEREMESIS ALS EXOGENE URSACHE VON MIßBILDUNGEN

Zwei Teilerscheinungen einer Hyperemesis gravidarum kommen ätiologisch für die Entstehung von Mißbildungen in Frage. Es sind dies Sauerstoffmangel mit daraus folgender Oxydationshemmung und Unterernährung mit Vitaminmangel und Eiweißverarmung.

a) Hemmung der Oxydation:

Schweres Schwangerschaftserbrechen bedeutet für die Frau eine übermäßige Belastung ihres Organismus. Die Nebennierenrinde, die jeden Stress mit vermehrter Hormonausschüttung beantwortet, ist der dauernden starken Beanspruchung nicht mehr gewachsen, sie wird relativ insuffizient. Neben anderen Hormonen werden auch vermindert Glucocorticoide ausgeschieden. Diese fördern die Glykogenbildung in Leber und Muskel, vor allem aus Proteinen. Bei einem Mangel dieses Hormons verarmen Leber und Muskel an Glucose. Es entsteht eine Hypoglykämie. Eine genügende Menge Glucose jedoch ist nötig für den Oxydationsvorgang. Fehlt Glucose, so resultiert eine Oxydationshemmung (BÜCHNER 7 - 12, MEY 43, OTTO 54). Daß jedoch eine Oxydationshemmung zur Teratogenese entscheidend beiträgt, konnte BÜCHNER (8 - 11) und RÜBSAAMEN (56) in ausgedehnten Experimenten an Molch-

embryonen nachweisen. INGALLS, CURLEY, PRINDLE (32) und DEGENHART (15) gelang es bei Säugetieren durch kurzzeitigen Sauerstoffentzug Monstren erzeugen.

Vielfältige klinische Beobachtungen bei mißbildeten Früchten sprechen ebenfalls für die pathogenetische Bedeutung des Sauerstoffmangels. So findet man vermehrt Mißgeburten bei älteren Frauen (ARESIN und SOMMER 1, EICHMANN und GENESIUS 18, HEGNAUER 27, SOERGEL 60), bei ektopischen Schwangerschaften, Plazentaanomalien und Blutungen in der Frühgravidität (KRONE 37, und älteres Schrifttum).

In all diesen Fällen ist das Eibett dauemd oder zeitweise minder durchblutet, die Frucht erleidet Sauerstoffmangel und kann sich daher nicht optimal entwickeln. Es resultiert eine erhöhte Mißbildungsfrequenz.

KATSCH (34) und WORM (73) führen Mißbildungen bei diabetischen Müttern auf zeitweilige Insulinüberdosierung mit daraus resultierender Hypoglykämie zurück. CHOMETTE (13) kann im Tierexperiment durch Insulininjektionen die teratogene Wirkung eines Glucosemangels nachweisen.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß eine Glucoseverarmung, wie sie bei der Hyeremesis gravidarum auftritt, maßgeblich an der Entstehung von Mißbildungen beteiligt ist,

b) Unterernährung, Vitaminmangel, Eiweißverarmung:

Durch das übermäßige Erbrechen kommt es zu sekundärer Unterernährung, zu Eiweißmangel und Hypovitaminosen. (SCHLOSSER 57) Verschiedene Autoren sehen in diesen Störungen einen wesentlichen teratogenen Faktor (BAYER 2, THALHAMMER 62, OEHME 53, NAGY, BASZO, LAMPE 47, DUMONT 17). TUPAS (64) beobachtet vermehrt Spaltbildungen bei Vitamin A - Mangel. Insbesondere Fehlen von Vitamin A und B scheint die Mißbildungsentstehung zu fördern (OTTO 54).

WARKANY und DE MATTEVILLE (67) sowie NEUWEILER und RICHTER (49) erzeugten im Tierexperiment durch Vitaminentzug Monstren. ARESIN (1), EICHMANN und GENESIUS (18), HOLBEIN (29), KLEBANOW (35) und HEGNAUER (27) beobachteten gesteigerte Mißbildungsfrequenzen in Notzeiten und auch sie erklären diese Erscheinung mit Unterernährung und Vitaminmangelzuständen. ARESIN und SOMMER (1) sowie LANGMER (40) glauben im Eiweißmangel und in einer Änderung des Albumin- Globulinquotienten teratogene Faktoren gefunden zu haben. WIEDEMANN (71) hatte Tieren im Experiment Eiweiß, Vitamine und Spurenelemente entzogen und eine darauf folgende erhöhte Mißbildungsrate festgestellt.

Daß also Unterernährung, speziell Vitamin- und Eiweißmangel, infolge Schwangerschaftserbrechens die Ursachen von Mißbildungen sein können ist somit sehr wahrscheinlich.

ZUR FRAGE DER HYPEREMESISTHERAPIE MIT PHENOTHIAZINDERIVATEN UND MECLIZIN

Aus dem Vorhergehenden darf mit hoher Wahrscheinlichkeit geschlossen werden, daß eine Hyperemesis gravidarum der Mutter zu Mißbildungen des Kindes führen kann (1/2/7-12/13/15/17/18/27/29/32/35/37/40/43/47/49/53/54/56/57/60/62/64/67/71/73). Eine rechtzeitige, energische Therapie von übermäßigem Schwangerschaftserbrechen ist daher im Sinne einer Mißbildungsprophylaxe nötig. Mit den hochwirksamen Phenothiazinderivaten (MEGAPHEN, PSYQUIL, PRODACTYL) und Meclizinen (BONAMINE, PEREMESIN FORTE, POSTAFEN) konnten bisher gute Erfolge in der Behandlung erzielt werden (KRUSCHWITZ 38, BETHA 3, GRUND und STEINBACH 24). Das Erbrechen ging sichtlich zurück, Azetonkörper verschwanden aus dem Urin und die Patienten nahmen an Gewicht zu.

Im Jahr 1962 setzte jedoch auf Untersuchungen WINBERGs hin eine rege Diskussion über eine mögliche teratogene Wirkung dieser Medikamente ein.

WINBERG (72) hatte zwischen dem Auftreten kindlicher Mißbildungen und der Einnahme von Meclizinen während der Schwangerschaft einen möglichen Zusammenhang gesehen. Daraufhin wurden Meclizin enthaltende Präparate in Schweden, Holland und Belgien unter Rezepturpflicht gestellt. Auf Wunsch der deutschen Gesundheitsbehörden wurde der Packung ein Hinweiszettel beigelegt, auf dem davor gewarnt wurde, diese Medikamente während der Schwangerschaft einzunehmen.

Diese Verordnungen sind inzwischen rückgängig gemacht worden, nachdem eine Reihe von Wissenschaftlern einen Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten von Mißbildungen und der Applikation dieser Medikamente bei der Schwangeren abgelehnt hatten.

Bereits WEICKER, BACHMANN, PFEIFFER und GLEISS (70) hatten bei ihren Untersuchungen über Thalidomid im Einzugsgebiet der Universitätskinderkliniken Bonn, Köln, Münster und Düsseldorf unter anderem auch festgestellt, daß zwischen der Einnahme von Bonamin und Peremesin forte und der Entwicklung einer Mißbildung in utero kein Zusammenhang bestehen kann.

DIGGORY und THOMKINSON (16) fanden, daß von 73 Frauen, die während der ersten Monate der Gravidität mit Meclizin behandelt worden waren, 5 ein mißbildetes Kind geboren hatten. Bei einer Vergleichsgruppe von 51 Müttern, die während der Schwangerschaft kein Meclizin erhalten hatten, wurden 3 Fehlbildungen festgestellt. Dies entspricht einem Verhältnis von 6,8 : 6,0 %. Dabei sind aber die Anomalien in der Gruppe der Frauen, die kein Meclizin eingenommen hatten, schwerer. Der Prozentsatz für Mißbildungen nach Meclizingebrauch ist also nicht merklich erhöht, die Schwere der Fehlbildungen sogar geringer.

Auf dem am 1. Juni 1963 abgehaltenen Symposium der königlich-belgischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Brüssel über das Thema: "Action tératogène de certains médicaments administrés à la femme enceinte", wurde die Meclizinfrage eingehend erörtert. Dabei sprachen alle vorgenommenen Unter-

suchungen gegen eine teratogene Wirkung von Meclizin.

WINBERG (72) selbst verglich den Prozentsatz der Mißbildungen bei Frauen, die in der Schwangerschaft Meclizin genommen hatten, mit dem bei Frauen, denen andere als unschädlich geltende Medikamente (PHENOBARBITAL und COFFEIN) verabreicht worden waren. Dabei ergab sich folgende Verteilung : 111 an Hyperemesis erkrankte Frauen hatten zwischen 1. und 40. Schwangerschaftstag Phenobarbital und Coffein erhalten. Schwere Mißbildungen zeigten sich daraufhin bei 2 Kindern, entsprechend einem Prozentsatz von 1,8. Unter den Kindern von 71 mit Meclizin behandelten Müttern war eines schwer mißgebildet, in Prozent 1,4. Zwischen 41. und 70. Schwangerschaftstag wurden 297 Frauen mit Phenobarbital und Coffein, 280 mit Meclizin behandelt. Später zeigte sich, daß in der ersten Gruppe ein Kind, in der zweiten Gruppe zwei Kinder schwer mißbildet waren. Das Verhältnis beträgt 0,3 : 1,1 %. Auf Grund dieser Ergebnisse kommt der Autor zu dem Schluß, der gegen Meclizin geschöpfte Verdacht könne nicht aufrecht erhalten werden.

MELLIN (43) stellt in prospektiven Untersuchungen fest, daß der Verbrauch von Meclizin bei einer Gruppe von 266 mißbildeten Kindern derselbe ist wie bei zwei Kontrollgruppen von je 266 Frauen mit gesunden Kindern. Mißbildungen traten bei Meclizineinnahme im ersten Trimenon in 2,3 % auf, gegenüber 2,6 % bei den Kontrollgruppen.

WEICKER (69) vertritt die Ansicht, daß Meclizin als mögliche Ursache für die zur Debatte stehende Embryopathie mit Sicherheit ausscheide, da es von Müttern gesunder Kinder ebenso häufig genommen wurde, etwa in 20 %, wie von Müttern mißbildeter Früchte.

MORANDI und MARCHESONI (45) vom Bürgerhospital Trient beobachteten nach Meclizinthherapie in der Schwangerschaft 0,86 % Mißbildungen gegenüber 0,93 % bei meclizinfreier Gravidität.

HAUSER (26) untersuchte, ob seit der Einführung von Meclizin ein bestimmter Mißbildungstyp überhand genommen hatte (analog dem Dymeliesyndrom bei Thalidomid) fand jedoch, daß die Verteilung der einzelnen Mißbildungsarten durchaus im Bereich der Norm liege und kein besonderer Mißbildungstyp nach Meclizin aufgetreten sei.

A. SJÖVALL (58), BIERING - SÖRENSEN (5), VILLUMSEN (65) sowie NOACK (50) fanden ebenfalls keinen teratogenen Effekt von Meclizin.

TIERVERSUCHE

Hier findet man unterschiedliche Ergebnisse.

Eine neue Untersuchung von KNOCHE (76) spricht gegen eine teratogene Wirkung von Phenothiazinderivaten. KNOCHE gab Mäusen vom 3. - 5. Tag nach der Paarung bis zur Sektion am 14. - 18. Tag über 24 Stunden "verzettelte" Phenothiazindosen von täglich 4 - 12 mg/kg/Körpergewicht. Diese Dosis entspricht ungefähr der 8 bis 24-fachen Menge der empfohlenen therapeutischen Dosis beim

Menschen. Die Zeit der ersten Verabreichung der Substanz (3. - 5. Tag) lag 2 - 6 Tage vor der Phase, in der die schweren Kopfmißbildungen bei der Maus zu erzeugen sind (DEGENHART 77). Bei den Versuchen konnte bei keinem der 542 Foeten eine Mißbildung gefunden werden.

Im Gegensatz zu diesem Versuch steht das Ergebnis einer tierexperimentellen Untersuchung von KING (78). Dieser konnte Mißbildungen an Rattenembryonen in beliebiger Ausdehnung erzeugen wenn Phenothiazin in genügend hoher Dosis an bestimmten Tagen der Gravidität einwirkte. Bei den Anomalien handelte es sich um solche der Zunge, des Gaumenverschlusses, des Mundes, des Unterkiefers, der Wirbel und Extremitäten. Die kritische Periode lag zwischen 12. - 15. Tag der Schwangerschaft. 56 reifen weiblichen Ratten von 200 ± 20 g wurde bis zum 16. Tag der Schwangerschaft pulverisierte Bonin-Tabletten (= Phenothiazinderivat) in Wasser verabreicht. Dosen zwischen 35 und 50 mg täglich, gegeben zwischen 9. und 14. Tag erzeugten bei 125 von 169 lebensfähigen Foeten schwere Mißbildungen, während bei Dosen zwischen 5 - 25 mg/die noch 5 von 435 Früchten mißbildet waren.

Hier tritt wieder das alte Problem auf, ob Tierversuche unmittelbar auf den Menschen übertragen werden können. Dazu nahm unter anderen LOOSLI und THEISS (79) in neuester Zeit Stellung. Sie lehnen eine unbedingte Übertragung tierexperimenteller Resultate auf den Menschen ab und wollen eine endgültige Entscheidung der Klinik.

Wenn auch die Mehrzahl der Argumente gegen eine teratogene Wirkung von Phenothiazinderivaten spricht, so läßt gerade das letzte Ergebnis, trotz der Problematik der Übertragbarkeit auf den Menschen, wieder Zweifel aufkommen. Weitere Untersuchungen sind also wünschenswert, um die wichtige Frage der Keimschädigung durch die erwähnten Medikamente zu klären.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. ZUR ARBEITSMETHODIK

a) Definition der Hyperemesis gravidarum

Zu den Hyperemesiskranken wurden gerechnet:

Patienten, bei denen in der Frühschwangerschaft in unserer Ambulanz oder während des stationären Aufenthaltes bei uns Aceton und Gallenfarbstoffe infolge unstillbaren Erbrechens im Urin nachgewiesen werden konnten oder bei denen ein eindeutiger Gewichtsverlust infolge verminderter Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme feststellbar war. Soweit man sich nur auf anamnestische Angaben zum Zeitpunkt der Entbindung stützen konnte, wurden jene Fälle unter Hyperemesis gravidarum eingereiht, bei denen infolge starken Erbrechens in der Frühschwangerschaft, Bettlägrigkeit, Arbeitsunfähigkeit und ärztliche Behandlungsnotwendigkeit bestand.

b) Definition des Begriffes Mißbildung

Es wurde die Definition von DEGENHART aus Method. Inform. Med. 2/42 - 48/1963 zugrunde gelegt. (siehe Seite 3!) Aus den auf Seite 3 erwähnten Gründen konnte allerdings keine Trennung vorgenommen werden zwischen Fehlbildungen als Folge von Schädigungen während der eigentlichen Embryogenese und solchen nach intruterinen Erkrankungen in Fetalperiode.

Nicht berücksichtigt wurden jene Fälle, bei denen lediglich Verdacht auf eine Mißbildung der inneren Organe bestand, der dann nicht erhärtet werden konnte.

c) Gewinnung der Zahlen

Durchsicht der Privatkartei und der privaten geburtshilflichen Journale der Jahrgänge 1958 - 1962, wobei nur ausgetragene Schwangerschaften ab der 29. Woche berücksichtigt wurden.

Durchsicht der Ambulanzkartei der Jahre 1957 - 1960 und der allgemeinen geburtshilflichen Journale der Jahrgänge 1957 - 1960, wobei ebenfalls nur Geburten ab der 29. Woche der Schwangerschaft berücksichtigt wurden.

2. DIE HÄUFIGKEIT VON EMESIS UND HYPEREMESIS

Um festzustellen, wie viele Frauen durchschnittlich an Schwangerschaftserbrechen leiden, wurden die Krankengeschichten von insgesamt 9071 Schwangeren der I. Münchner Frauenklinik durchgesehen. Von diesen Frauen wurden 2431 in den Jahren 1958 - 1962 auf der Privatstation, 6640 in den Jahren 1957 - 1960 auf der Allgemeinstation entbunden.

Bei 6121 dieser 9071 Frauen, das sind 67,49 %, verlief die Gravidität ohne Beschwerden, 2950 entsprechend 32,51 % waren an Schwangerschaftserbrechen

erkrankt, 2301 entsprechend 25,36 % litten an Emesis, 649 entsprechend 7,15 % an Hyperemesis gravidarum.

Diese Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengestellt. Die Verteilung der Fälle auf die einzelnen untersuchten Jahrgänge ist unauffällig und aus Tabelle II für die Privatpatienten, aus Tabelle III für die Allgemeinpatienten ersichtlich.

3. VERGLEICH DER HÄUFIGKEIT VON SCHWANGERSCHAFTSERBRECHEN BEI ALLGEMEIN- UND PRIVATPATIENTEN

Stellen wir gegenüber, wie viele Frauen der Allgemeinstation und wie viele der Privatstation während der Gravidität an Erbrechen litten, so erhalten wir ein interessantes Ergebnis. Die Gesamtzahl der untersuchten Fälle jeder Station sei 100 %. Während auf der Privatstation nur 17,28 % das sind 420 der insgesamt 2431 Frauen, an Schwangerschaftserbrechen litten, waren es auf der Allgemeinstation 38,09 %, das sind 2530 der 6640 untersuchten Frauen.

Von diesen 17,28 % der Privatstation waren 13,86 % (337 Fälle) an einer Emesis, 3,42 % (83 Fälle) an einer Hyperemesis erkrankt.

Von den 38,09 % auf der Allgemeinstation hatten 29,57 % (1964 Fälle) eine Emesis, 8,52 % (556 Fälle) eine Hyperemesis.

Es zeigt sich also, daß auf der Allgemeinstation ein wesentlich höherer Prozentsatz der Frauen während der Gravidität an einer Emesis und Hyperemesis zu leiden hatte.

Umgekehrt verliefen auf der Privatabteilung 82,72 % (2011 von 2431 Fällen) der Schwangerschaften beschwerdefrei, während es auf der Allgemeinstation nur 61,91 % (4110 von 6640 Fällen) waren.

Der Unterschied erwies sich mit $P = 0,001$ als signifikant.

Die Ergebnisse sind in Tabelle IV und V zusammengefaßt.

4. ÜBER DIE HÄUFIGKEIT VON MIßBILDUNGEN INSGESAMT UND ALS FOLGE EINER HYPEREMESIS GRAVIDARUM

Um festzustellen, ob eine Hyperemesis gravidarum als teratogener Faktor wirken kann, wurden die Geburtenblätter von insgesamt 9071 Frauen, die in der Klinik entbunden wurden, auf Mißbildungen der Früchte durchgesehen und die Ergebnisse mit den anamnestischen Angaben der Schwangeren über den Verlauf der Gravidität verglichen.

Das Ergebnis ist folgendes:

Von den 9071 Frauen hatten 150 ein mißbildetes Kind geboren. Das entspricht einem Satz von 1,65 %.

Verlief die Schwangerschaft ohne Beschwerden oder unter mäßigem Erbrechen, so betrug die Mißbildungsquote 1,47 % (124 Mißbildungen bei 8422 Müttern), wurde jedoch der Verlauf der Gravidität durch eine Hyperemesis kompliziert, so stieg die

Mißbildungsquote rapide auf 4,01 % an. Auf 649 Frauen trafen 26 mißbildete Kinder.

Die Arten der einzelnen Fehlbildungen sind in der Kasuistik am Ende der Arbeit aufgeführt.

Der Unterschied zwischen der Mißbildungsrate nach Schwangerschaften mit und ohne Hyperemesis erweist sich bei statistischer Berechnung mit $P = 0,001$ als signifikant.

In Tabelle VI sind diese Ergebnisse nochmals zusammengestellt.

Tabelle VII und VIII zeigt die Verteilung der 9071 Fälle auf die Allgemein- und Privatstation. Es zeigt sich, daß die Mißbildungsrate bei Privatpatienten gegenüber der bei Allgemeinpatienten erhöht ist. Sie beträgt, bezogen auf die Gesamtheit der untersuchten Fälle, auf der Allgemeinstation 1,53 % auf der Privatstation 1,95 %. Bei beschwerdefreier Gravidität ist sie auf Allgemein 1,32 %, auf Privat 1,85 %, bei durch Hyperemesis komplizierter Gravidität auf Allgemein 3,88 % auf Privat 4,81 %.

Der Unterschied der Ergebnisse ist mit $P = 0,001$ signifikant.

5. ÜBER DIE VERORDNUNG VON BONAMINE BEI EMESIS UND HYPEREMESIS GRAVIDARUM

Einleitend sei erwähnt, daß bei diesen Untersuchungen nur jene Frauen berücksichtigt wurden, die in der I. Universitätsfrauenklinik München während der Frühschwangerschaft Bonamine erhalten hatten und später auch dort entbunden worden waren.

Wie aus Tabelle IX ersichtlich, wurde während der beobachteten Zeit von 1957 - 1962 Bonamine an insgesamt 219 Frauen verabreicht und zwar an 137 zur Therapie einer Emesis, an 76 zur Therapie einer Hyperemesis gravidarum.

Von den 137 Emesiskranken wurden 121 ambulant, 16 stationär, von den 76 Hyperemesiskranken 22 ambulant, 54 stationär behandelt.

Nur bei einem einzigen dieser mit Bonamine therapierten Fälle wurde eine kindliche Mißbildung beobachtet (Journal-Nr. 6164/60). Dabei handelt es sich um eine geringgradige Stellungsanomalie beider Daumen mit eventuellem Fehlen der Adduktorensehnen. Die Mutter, eine 27 jährige I. para hatte vor dem 43. Tag ihrer Schwangerschaft einmalig ein rezeptfreies Schlafmittel genommen; ob es dabei um Contergan oder ein anderes Thalidomid enthaltendes Präparat handelte, war nicht eruierbar. Ab 43. Tag der Gravidität befand sie sich wegen Hyperemesis in stationärer Behandlung mit Bonamine, Megaphen und Infusionen von Lävulose mit BVK-Komplex und Cebion.

Daß es sich bei dieser Mißbildung um eine Folge der Bonamintherapie handelt, ist sehr unwahrscheinlich.

Gliedert man die 213 Bonaminfälle auf nach der ersten Anwendung des Medikamentes, ausgehend vom ersten Tag der letzten Periode, so ergibt sich folgendes: (Vgl. dazu Tabelle X und XI)

1. Als frühester Termin, zu dem Bonamine verabreicht wurde, konnte in zwei Fällen der 35. Tag nach dem ersten Tag der letzten Periode gefunden werden. Dies entspricht ungefähr dem 21. Tag der Keimesentwicklung.
2. Die meisten Patienten hatten Bonamine in der Zeit zwischen 7. - 12. Woche der Schwangerschaft erhalten. Die Maxima der Verteilung liegen zwischen der 6. - 7. ; 9.-10. und 10. - 11. Woche, gerechnet nach dem ersten Tag der letzten Periode.
3. Der Zeitpunkt, zu dem Bonamine verabreicht wurde, liegt bei sämtlichen 213 Fällen vor dem Ende der 17. Schwangerschaftswoche, entsprechend der 15. Woche der Keimesentwicklung.

ÜBER DIE VERORDNUNG VON MEGAPHEN BEI EMESIS UND HYPEREMESIS GRAVIDARUM

Alle hier erwähnten, mit Megaphen behandelten Frauen, waren an der ersten Universitätsfrauenklinik in stationärer Behandlung und wurden später dort entbunden. Es geht um 64 Frauen, von denen 35 an einer Emesis, 29 an einer Hyperemesis litten. Von diesen 64 Schwangerschaften endete nur eine mit der Geburt eines mißbildeten Kindes. Es handelt sich dabei um denselben Fall, (Journal-Nr. 6164/60), der schon bei der Besprechung der Bonaminfälle registriert wurde. (Siehe Seite 21) Megaphen und Bonamine wurden hier gleichzeitig verabreicht.

Bei der Aufgliederung nach der erstmaligen Anwendung von Megaphen, findet man, daß das Medikament hauptsächlich ab 10. Woche benötigt wurde.

Eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse findet sich auf Tabelle XII.

TABELLE I

I. HÄUFIGKEIT VON EMESIS UND HYPEREMESIS GRAVIDARUM:

Es wurden untersucht:

die Jahrgänge 1958 - 1962 der Privatstation:	2431 Fälle
die Jahrgänge 1957 - 1960 der Allgemeinstat.:	6640 Fälle

Gesamtzahl der bearbeiteten Fälle: 9071

Graviditäten ohne Schwangerschaftserbrechen: 6121 = 67,49 %

Graviditäten mit Emesis: 2301 = 25,36 %

Graviditäten mit Hyperemesis: 649 = 7,15 %

SUMMA: 9071 = 100 %

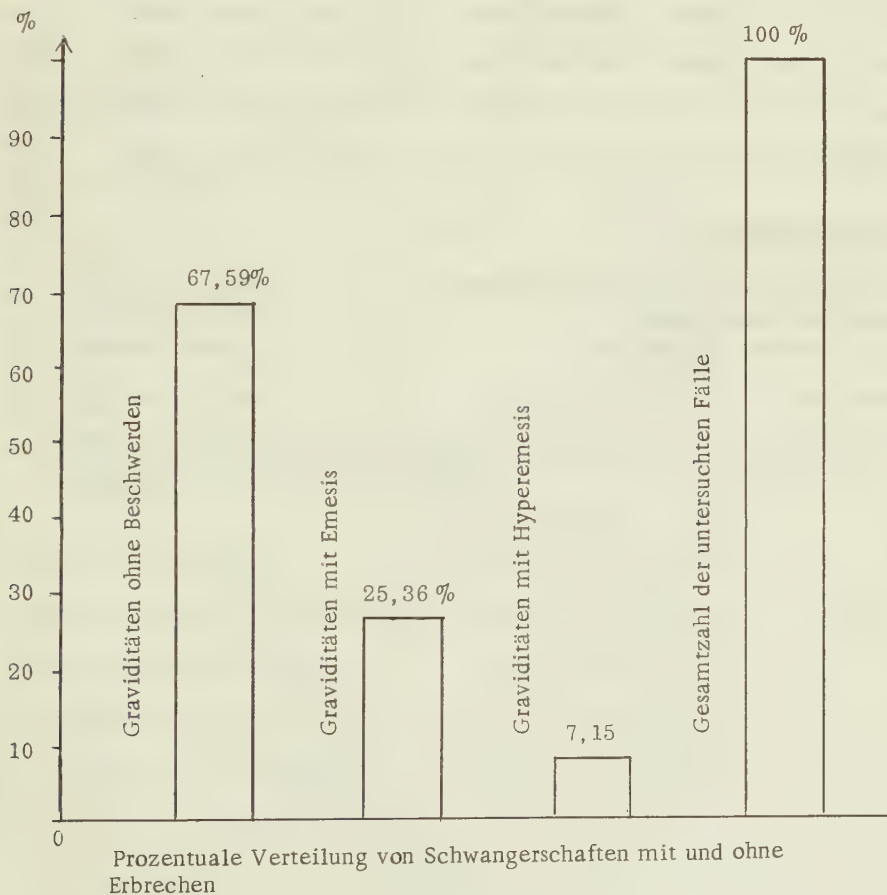


TABELLE II

HÄUFIGKEIT VON EMESIS UND HYPEREMESIS GRAVIDARUM

bei Privatpatienten der Klinik in den Jahren 1958 - 1962

Es wurden nur ausgetragene Schwangerschaften berücksichtigt.

Jahrgang	Graviditäten insgesamt	Graviditäten ohne Beschwerden	Graviditäten mit Emesis	Graviditäten mit Hyperemesis
1958	424 = 100 %	324 = 76,43 %	78 = 18,39 %	22 = 5,18 %
1959	493 = 100 %	399 = 80,74 %	78 = 15,82 %	16 = 3,44 %
1960	500 = 100 %	418 = 83,60 %	61 = 12,20 %	21 = 4,20 %
1961	509 = 100 %	437 = 85,87 %	57 = 11,19 %	15 = 2,94 %
1962	505 = 100 %	433 = 85,75 %	63 = 12,47 %	9 = 1,78 %
SUMMA: 2431	= 100 %	2011 = 82,72 %	337 = 13,86 %	83 = 3,42 %

Zusammenfassung:

Graviditäten ohne Schwangerschaftserbrechen:	2011 = 82,72 %
Graviditäten mit Emesis:	337 = 13,86 %
Graviditäten mit Hyperemesis:	83 = 3,42 %
Gesamtzahl:	2431 = 100,0 %

TABELLE III

HÄUFIGKEIT VON EMESIS UND HYPEREMESIS GRAVIDARUM

bei Allgemeinpatienten der Klinik in den Jahren 1957 - 1960

Jahrgang	Graviditäten insgesamt	Graviditäten ohne Beschwerden	Graviditäten mit Emesis	Graviditäten mit Hyperemesis
1957	1610 = 100 %	1012 = 62,87 %	491 = 30,49 %	107 = 6,64 %
1958	1668 = 100 %	1004 = 60,20 %	520 = 31,17 %	144 = 8,63 %
1959	1735 = 100 %	1096 = 63,75 %	507 = 29,22 %	132 = 7,03 %
1960	1627 = 100 %	998 = 61,35 %	446 = 27,41 %	183 = 11,24 %
SUMMA:	6640 = 100 %	4110 = 61,91 %	1964 = 29,57 %	566 = 8,52 %

Zusammenfassung:

Graviditäten ohne Schwangerschaftserbrechen:	4110 = 61,91 %
Graviditäten mit Emesis:	1964 = 29,57 %
Graviditäten mit Hyperemesis:	566 = 8,52 %
Gesamtzahl:	6640 = 100,0 %

TABELLE IV

II. VERGLEICH DER HÄUFIGKEIT VON SCHWANGERSCHAFTSERBRECHEN BEI ALLGEMEIN- UND PRIVATPATIENTEN

	ALLGEMEIN:	PRIVAT:
Gesamtzahl der Patienten:	6640 = 100 %	2431 = 100 %
Schwangerschaften mit Beschwerden:	2530 = 38,09 %	420 = 17,28 %
Schwangerschaften mit Emesis:	1964 = 29,57 %	337 = 13,86 %
Schwangerschaften mit Hyperemesis:	566 = 8,52 %	83 = 3,42 %
Schwangerschaften ohne Beschwerden:	4110 = 61,91 %	2011 = 82,72 %

TABELLE V

VERGLEICH DER HÄUFIGKEIT VON SCHWANGERSCHAFTSERBRECHEN BEI ALLGEMEIN- UND PRIVATPATIENTEN

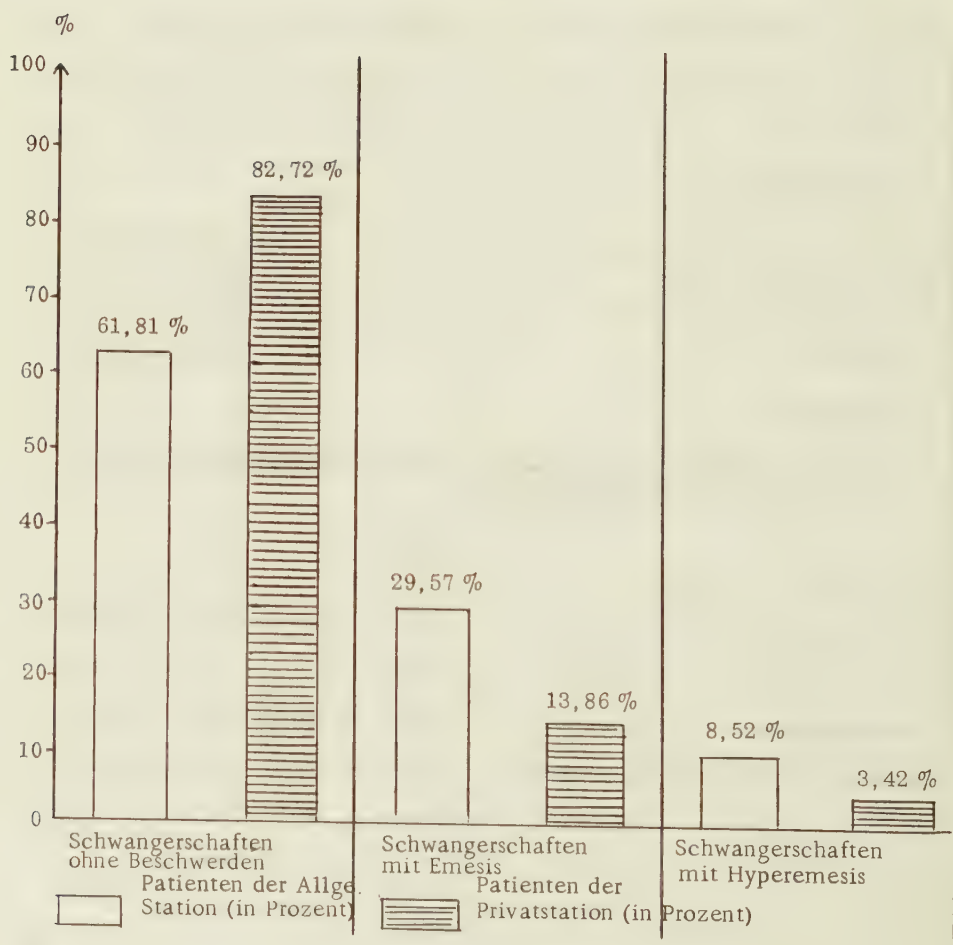
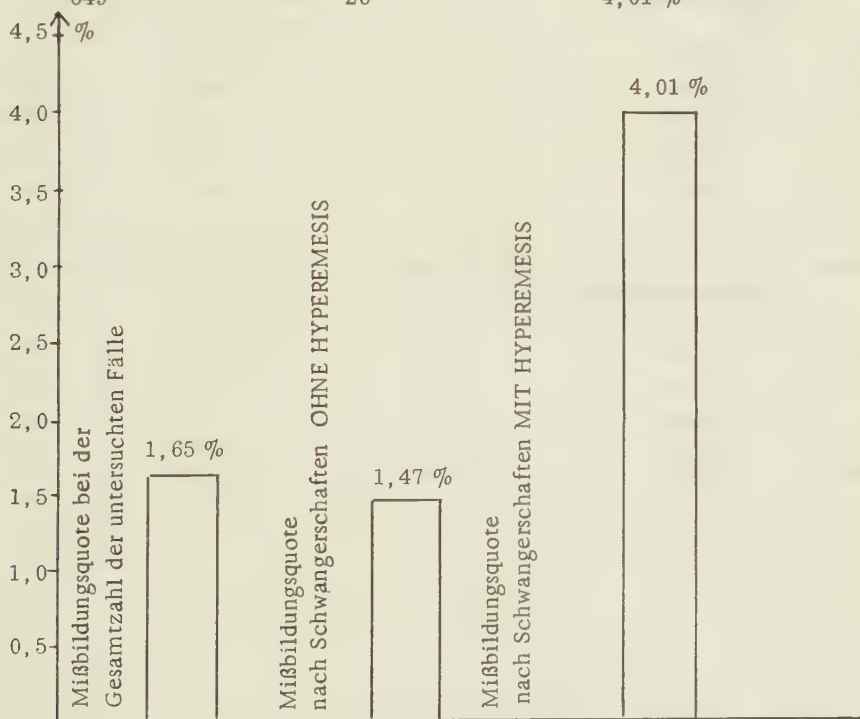


TABELLE VI

III. ÜBER DIE HÄUFIGKEIT VON MIßBILDUNGEN INSGESAMT UND ALS FOLGE
EINER HYPEREMESIS GRAVIDARUM

Zusammengefaßte Ergebnisse aus der Allgemeinkartei der Jahre 1957 bis 1960 und der Privatkartei der Jahre 1958 bis 1962.

Graviditäten	Mißbildungen	Mißbildungsquote
insgesamt:		
9071	150	1,65 %
Graviditäten	Mißbildungen	Mißbildungsquote
ohne Hyperemesis:		
8422	124	1,47 %
Graviditäten	Mißbildungen	Mißbildungsquote
mit Hyperemesis:		
649	26	4,01 %



PROZENTUALE MIßBILDUNGSVERTEILUNG BEI SCHWANGERSCHAFTEN MIT UND OHNE HYPEREMESIS GRAVIDARUM

TABELLE VII

ÜBER DIE HÄUFIGKEIT VON MIßBILDUNGEN INSGESAMT UND ALS FOLGE EINER HYPEREMESIS GRAVIDARUM

Ergebnisse aus der Allgemeinkartei der Jahre 1957 bis 1960.

Jahrgang	Graviditäten insgesamt	Mißbildungen	Mißbildungsquote
1957	1610	20	1,24 %
1958	1668	23	1,37 %
1959	1735	32	1,84 %
1960	1627	27	1,65 %
Summe	6640	102	1,53 %

Jahrgang	Graviditäten ohne Hypereme- sis	Mißbildungen	Mißbildungsquote
1957	1503	16	1,06 %
1958	1524	17	1,11 %
1959	1603	23	1,43 %
1960	1444	24	1,66 %
Summe	6074	80	1,32 %

Jahrgang	Graviditäten mit Hyperemesis	Mißbildungen	Mißbildungsquote
1957	107	4	3,75 %
1958	144	6	4,16 %
1959	132	9	6,81 %
1960	183	3	1,63 %
Summe	566	22	3,88 %

TABELLE VIII

ÜBER DIE HÄUFIGKEIT VON MIßBILDUNGEN INSGESAMT UND ALS FOLGE EINER HYPEREMESIS GRAVIDARUM

Ergebnisse aus der Privatkartei der Jahre 1958 bis 1962.

Jahrgang	Graviditäten insgesamt	Mißbildungen	Mißbildungsquote
1958	424	6	1,41 ‰
1959	493	15	3,04 ‰
1960	500	8	1,60 ‰
1961	509	11	2,16 ‰
1962	505	8	1,58 ‰
Summe	2431	48	1,95 ‰

Jahrgang	Graviditäten ohne Hyperemesis	Mißbildungen	Mißbildungsquote
1958	402	5	1,34 ‰
1959	477	14	2,93 ‰
1960	479	7	1,45 ‰
1961	494	10	2,02 ‰
1962	496	8	1,61 ‰
Summe	2348	44	1,85 ‰

Jahrgang	Graviditäten mit Hyperemesis	Mißbildungen	Mißbildungsquote
1958	22	1	4,54 ‰
1959	16	1	6,25 ‰
1960	21	1	4,76 ‰
1961	15	1	6,66 ‰
1962	9	0	0,00 ‰
Summe	83	4	4,81 ‰

TABELLE IX

IV. ÜBER DIE VERORDNUNG VON BONAMINE BEI EMESIS UND HYPEREMESIS GRAVIDARUM

Zugrunde liegen 213 Krankengeschichten.

Berücksichtigt wurden nur jene Fälle, die in der I. Universitätsfrauenklinik München mit Bonamin behandelt wurden und auch in dieser Klinik entbunden hatten.

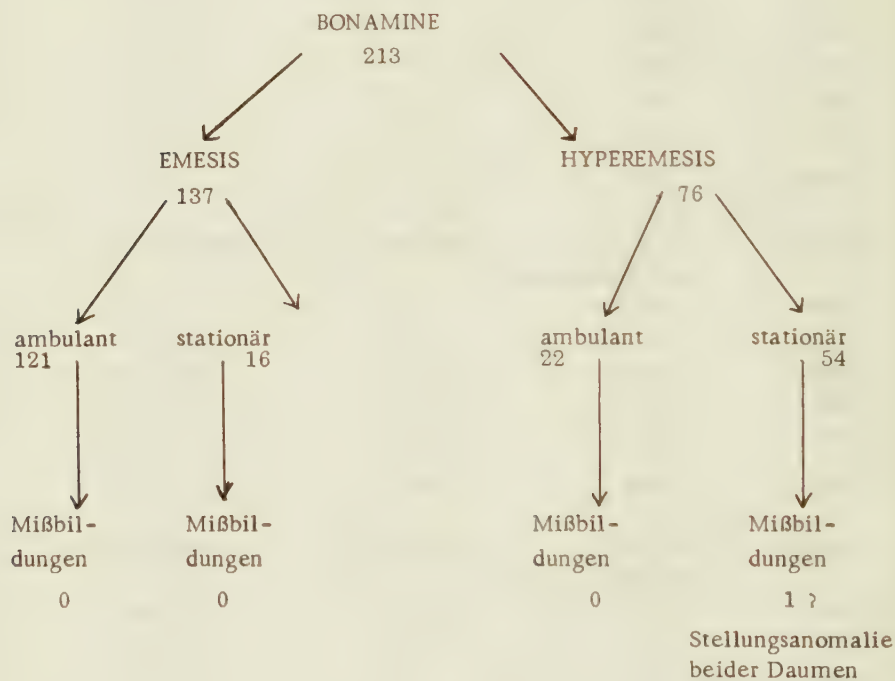


TABELLE X

ÜBER DIE VERORDNUNG VON B O N A M I N E BEI EMESIS UND HYPER-
EMESIS GRAVIDARUM

1. Aufgliederung der 213 Bonamin - Fälle nach der erstmaligen Anwendung des
Medikaments, ausgehend vom 1. Tag der letzten Periode.

Schwanger-
schaftstag: bis 35. - 42. - 49. - 56. - 63. - 70. - 77. - 84.

Schwanger-
schaftswoche: bis 5. - 6. - 7. - 8. - 9. - 10. - 11. - 12.

Patienten-
zahl: 2 4 27 25 30 28 22 23

Schwanger-
schaftstag: bis 91. - 98. - 105. - 112. - 119.

Schwanger-
schaftswoche: bis 13. - 14. - 15. - 16. - 17.

Patienten-
zahl: 15 14 7 11 5

TABELLE XI

ÜBER DIE VERORDNUNG VON BONAMINE BEI EMESIS UND HYPEREMESIS
Aufgliederung der 213 Bonamine - Fälle nach der erstmaligen Anwendung des Medikamentes, ausgehend vom 1. Tag der letzten Regel.

Graphische Darstellung:

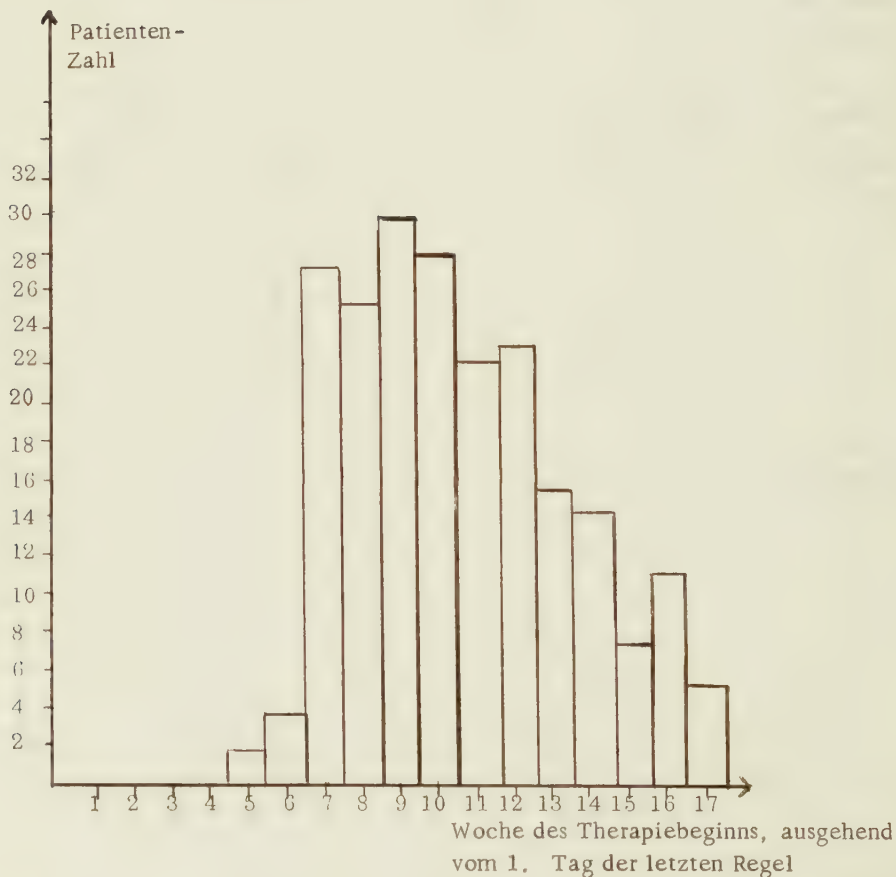


TABELLE XII

V. ÜBER DIE VERORDNUNG VON M E G A P H E N BEI EMESIS UND HYPER- EMESIS

Zugrunde liegen 64 Krankengeschichten.

Sämtliche Patientinnen wurden in der I. Universitätsfrauenklinik stationär behandelt und später entbunden.

MEGAPHEN stationär 64	
EMESIS 35	HYPEREMESIS 29
MISSBILDUNGEN 0	MISSBILDUNGEN 1 ? Stellungsanomalie bei- der Daumen, vgl. Bonamine!

Aufgliederung der 64 Megaphenfälle nach erstmaliger Anwendung des Medika- ments, ausgehend vom 1. Tag der letzten Periode.

Schwanger-
schaftstag: bis 35. - 42. - 49. - 56. - 63. - 70. - 77. - 84.

Schwanger-
schaftswoche: 5. - 6. - 7. - 8. - 9. - 10. - 11. - 12.

Patientenzahl: 0 1 5 6 4 15 10 7

Schwanger-
schaftstag: bis 91. - 98. - 105. - 112. - 119.

Schwanger-
schaftswoche: 13. - 14. - 15. - 16. - 17.

Patientenzahl: 3 1 4 7 1

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Aus dem Vorhergehenden (Tabelle X und XI) zeigt sich, daß die Mehrzahl der Frauen Bonamine zwischen der 7. und 12. Woche gerechnet nach dem ersten Tag der letzten Periode, also zwischen 5. und 10. Woche der Keimesentwicklung erhalten haben.

Aus dem "Horaire embryopatique" von BICKENBACH (4) (Abb. S. 39) sehen wir, daß in diesem Zeitraum die meisten Organe ihre Differenzierung erfahren, eine teratogene Noxe also vornehmlich in dieser Zeit zur Auswirkung kommen müßte. Auch die spätere Bonaminverabreichung fällt in eine Zeit, in der die Organogenese noch nicht abgeschlossen ist, sich also eine teratogene Wirkung durchaus geltend machen kann.

Trotz dieser, für die Entstehung einer Mißbildung günstigen Voraussetzungen, folgte der Bonamin- und Megaphentherapie nur in einem einzigen Falle eine Fehlbildung, die noch dazu sehr gering war,

Die Ergebnisse stützen also die Ansicht, daß weder Meclizin noch Phenothiazinderivate einen teratogenen Effekt besitzen. Andererseits erhebt sich jedoch die Frage, ob nicht schweres Schwangerschaftserbrechen über die im Kapitel "Hyperemesis als exogene Ursache von Mißbildungen" dargelegten Mechanismen, zu schweren Fehlbildungen führen kann.

Eine Reihe klinischer Beobachtungen scheint dies zu bestätigen. Bereits 1936 hatte NAUJOKS (48) darauf hingewiesen, daß Mütter fehlgebildeter Kinder 4 - 5 mal häufiger an Schwangerschaftstoxikosen, darunter auch Hyperemesis gravidarum, erkrankt waren. GOLDER (22) fand nach Schwangerschaftstoxikosen eine 4 - 6 fach erhöhte Mißbildungsquote. Auch THALHAMMER (62) hatte schwere Skelettmißbildungen mit dem Auftreten von Schwangerschaftserbrechen ursächlich in Beziehung gebracht.

PEER und STREAN (55) untersuchten 228 Fälle von Cheilognathopalatoschisis und fanden bei 19 % der Mütter in der Anamnese eine schwere Hyperemesis gravidarum während der ersten Schwangerschaftsmonate. ERNST (19) konnte bei 11 Müttern mißbildeter Kinder 6 mal in der Frühschwangerschaft eine Hyperemesis nachweisen. SOERGEL (61) fand, daß in 21,5 % die mögliche Ursache einer Fehlbildung eine Hyperemesis war, MEY (44) hatte bei einer Gesamtmißbildungsquote von 0,65 in den Jahren 1945 - 1953 eine Mißbildungsrate von 6,1 nach Hyperemesis ermittelt. Von 98 Frauen mit schwerem Schwangerschaftserbrechen in den ersten Monaten hatten 6 mißbildete Kinder geboren. Mißbildungen nach Hyperemesis gravidarum traten also 10 mal häufiger auf als sonst. Auch BICKENBACH (4) wies darauf hin, daß bei der Geburt mißbildeter Kinder von den Müttern häufig Angaben über Störungen in der Frühschwangerschaft gemacht wurden. KYANK, SCHWARZ und SCHUSTER (39) berichteten ebenfalls von Mißbildungen bei Hyperemesis der Mutter.

HOLBEIN (28) hatte in der Zeit von 1949 - 1959 die Kinder von 116 in der Gravidität an Hyperemesis erkrankten Müttern beobachtet. Von 120 geborenen Kindern (4 mal Zwillinge) wiesen 10 = 8,3 % eine Mißbildung auf. Die normale Mißbildungsquote an derselben Klinik, im gleichen Zeitraum, betrug 0,98 %. Fehlbildungen nach schwerem Schwangerschaftserbrechen traten also etwa 8 mal häufiger auf als sonst.

NOACK (50) findet bei 752 Kindern mit schweren Mißbildungen eine Hyperemesis gravidarum in 4 % der Fälle. Zum Vergleich zeigt sich bei der Gesamtzahl der Entbindungen (58015) nur in 0,37 % eine Hyperemesis.

Die eigenen Untersuchungen bestätigen diese Beobachtungen. Die an insgesamt 9071 Geburten ermittelte Mißbildungshäufigkeit betrug, wie erwähnt, 1,65 %. (150 Fehlbildungen) Nach Hyperemesis stieg jedoch die Rate der Mißbildungen signifikant ($P = 0,001$) auf 4,01 % an. (26 Mißbildungen unter 649 Hyperemesisfällen). Es läßt sich also eindeutig eine Erhöhung der Mißbildungsfrequenz nach schwerem Schwangerschaftserbrechen feststellen.

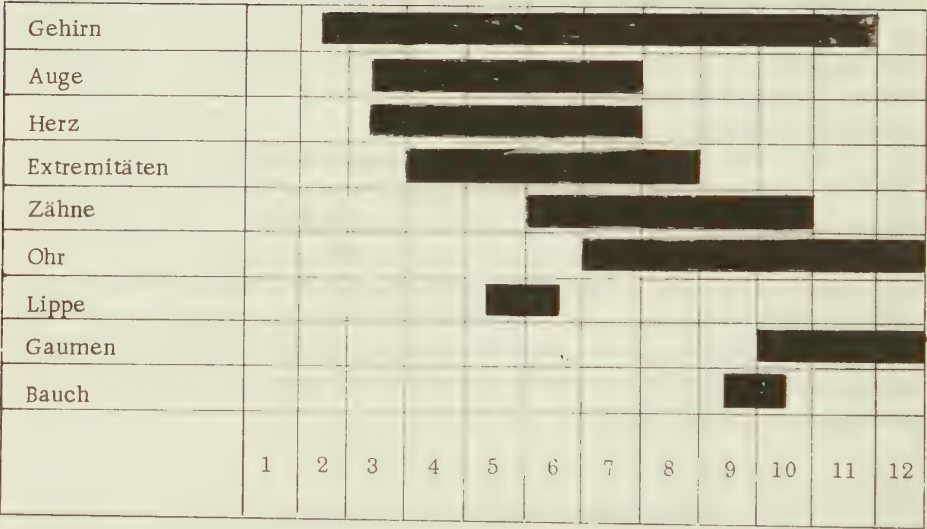
Ein zweites interessantes Ergebnis findet sich, wenn wir die Häufigkeit von Schwangerschaftserbrechen bei Allgemein- und Privatpatienten vergleichen, wie dies auf Seite 18 geschah. Es waren auf der Allgemeinstation über die Hälfte mehr Frauen erkrankt als auf der Privatstation. Diese erhebliche Zunahme der Emesis und Hyperemesis bei Allgemeinpatienten dürfte wohl dadurch zu erklären sein, daß bei diesen schlechtere soziale und häusliche Verhältnisse herrschen, das Kind weniger erwünscht ist und eine Ablehnungsneurose (BICKENBACH in MARTIUS 41), die ja das Entstehen von Schwangerschaftserbrechen maßgeblich fördern kann, häufiger in Frage kommt.

Folgerung:

Aus der Tatsache, daß sich eine Reihe von Autoren gegen einen teratogenen Effekt von Meclizin und Phenothiazinderivaten aussprechen, diese Veröffentlichungen ferner durch eigene Untersuchungen bestätigt werden konnten, zum zweiten daraus, daß eine Hyperemesis gravidarum vermehrt zu Mißbildungen des Kindes führt, sind folgende Konsequenzen zu ziehen:

Die Therapie mit den Präparaten BONAMINE und MEGAPHEN ist auch in der Frühgravidität unbedenklich, wenn die Dosierung das übliche Maß von 2 mal 25 mg täglich oral oder 2 mal 50 mg täglich rectal, nicht übersteigt. Eine zu starke Zurückhaltung ist unbegründet. Im Gegenteil: Eine energische Therapie sowohl der Emesis wie der Hyperemesis gravidarum mit den erwähnten hochwirksamen Medikamenten muß gefordert werden, da so verhindert werden kann, daß über den Mechanismus der Stoffwechselentgleisung mit Oxydationshemmung, sowie des Eiweiß- und Vitaminmangels Mißbildungen der Frucht entstehen. Übertriebene Medikamentenfurcht, wie sie seit der Zeit der Thalidomidembryopathien besteht, ist in diesem Falle unangebracht. Es kann das Gegenteil der gewünschten Absicht erreicht werden. Anstatt Mißbildungen zu verhindern, wird deren Ent-

stehung gefördert.



Determinationszeit in Wochen

HORAIRE EMBRYOPATHIQUE
nach Bickenbach (4)

Kasuistik der Mißbildungsfälle bei Hyperemesis aus der Allgemeinkartei der Jahre 1957 - 1960, nach Jahren geordnet.

1957

1) Nr. 1461/57

Spina bifida mit Myelomeningocele, Lückenschädel, Klumpfüße;

Mutter: 29jährige, verheiratete I. -Para

Placenta oB

2) Nr. 1291/57

Mutter: 22jährige, verheiratete I. -Para

Placenta oB, randständige Insertion der Nabelschnur

3) Nr. 1627/57

Spina bifida, Hydrocephalus

Mutter: 26jährige, zum Zeitpunkt der Konzeption noch ledige,
später verheiratete I. -Para

Placenta oB

4) Nr. 793/57

Klumpfuß

Mutter: 19jährige, ledige I. -Para

Placenta oB

1958

5) Nr. 1002/58

Spina bifida, Hydrocephalus

Mutter: 30jährige, verheiratete II. -Para

Placenta oB, stark excentr. Insertion der Nabelschnur

6) Nr. 480/58

Ventrikelseptumdefekt

Mutter: 19jährige, ledige I. -Para

In der 8. und 9. Schwangerschaftswoche zusätzlich
akute Bartholinitis mit Temp. bis 39⁰ Celsius

Placenta oB

7) Nr. 917/58

Klumpfuß

Mutter: 36 jährige, ledige I. -Para

Placenta oB

8) Nr. 540/58

Klumpfuß

Mutter: 22 jährige, verheiratete II. -Para

Scheidung während der Gravidität

Placenta oB

9) Nr. 1571/58

Syndaktylie der linken Hand und beider Füße

Mutter: 20 jährige, verheiratete I. -Para

Zusätzliche Belastung: Syndaktylie beim Vetter des Ehemanns

Placenta oB

10) Nr. 1569/58

Darmstenose, Mongolismus

Mutter: 24 jährige, verheiratete I. -Para

Placenta oB

1959

11) Nr. 311/59

Mikrocephalie, Mikrognathie, Mikrophthalmus re, Analtresie

Mutter: 23 jährige, bei der Konzeption noch ledige, später
verheiratete Patientin

Motorradunfall in der 9. Schwangerschaftswoche

Placenta oB, randständiger Nabelschnuransatz

12) Nr. 1556/59

Ventrikelseptumdefekt, Transposition der großen Gefäße

Mutter: 23 jährige, ledige I. -Para mit Lungentbc seit 1958

Placenta oB, leicht excentrische Insertion der Nabelschnur

13) Nr. 108/59

Mikrocephalie, Polydaktylie re Hand und re Fuß, eine Nasenöffnung

Mutter: 38 jährige IV. -Para, verheiratet, zusätzlich mens II angeblich

Schüttelfrost mit Temp. bis 40⁰

Placenta oB

14) Nr. 253/59

Wolfsrachen links

Mutter: 20 jährige, zum Zeitpunkt der Konzeption ledige,
später verheiratete I. -Para

Placenta oB, leicht excentr. Nabelschnuransatz

15) Nr. 284/59

Spina bifida, Klumpfüße

Mutter: 29 jährige, geschiedene III. -Para

Placenta oB, leicht excentr. Nabelschnuransatz

16) Nr. 461/59

Hydrocephalus

Mutter: 24 jährige, verheiratete III. -Para

Placenta oB, leicht excentr. Nabelschnuransatz

17) Nr. 1140/59

Ventrikelseptumdefekt, Aortenstenose

Mutter: 35 jährige, verheiratete V. -Para

Placenta oB, leicht excentr. Nabelschnuransatz

18) Nr. 889/59

Klumpfüße

Mutter: 23 jährige, ledige I. -Para

Placenta oB, stark excentr. Nabelschnuransatz

19) Nr. 629/59

Wolfsrachen rechts

Mutter: 32 jährige, verheiratete I. -Para

Placenta oB, randständiger Nabelschnuransatz

1960

20) Nr. 1051/60

Hydrocephalus, Mikromelie, Klumpfüße bds.

Mutter: 19 jährige, verheiratete I. -Para

Placenta oB, leicht excentr. Nabelschnuransatz

21) Nr. 1010/60

Klumpfuß rechts

Mutter: 23 jährige, verheiratet, III. -Para

Placenta oB, rückständiger Nabelschnuransatz

22) Nr. 1577/60

Ventrikelseptumdefekt, Truncus communis aus dem rechten Ventrikel

Mutter: 30 jährige, verheiratete II. -Para

Nikotinabusus

Placenta oB

Anmerkung: Soweit anderweitige exogene Ursachen oder Erbllichkeit gefunden wurden, wurde dies bei den einzelnen Fällen angeführt.

Kasuistik der Mißbildungsfälle bei Hyperemesis gravidarum aus der Privatkartei der Jahre 1958 bis 1962.

1) Nr. 413/58

Fehlen des rechten Ohres

Mutter: 36 jährige, ledige I. -Para

Placenta: stark infarziert (Übertragung) und Nebenplacenta

2) Nr. 201/59

Klumpfuß beidseits

Mutter: 28 jährige, verheiratete IV. -Para

mens II Röntgenaufnahme der Lunge

3. Kind einseitigen Klumpfuß

Placenta oB

3) Nr. 193/60

Myelomeningocele, Klumpfuß rechts, Herzfehler

Mutter: 39 jährige, verheiratete III. -Para

Placenta: oB, stark excentr. Nabelschnuransatz

4) Nr. 6164/60

Stellungsanomalie beider Daumen (Fehlen der Adductorensehnen ?)

Mutter: 27 jährige, verheiratete I. -Para

Vor dem 43. Schwangerschaftstag einmalig ein rezeptfreies Schlafmittel genommen; Contergan nicht eruierbar. Ab 43. Schwangerschaftstag stationäre Behandlung wegen Hyperemesis mit Bonamine, Megaphen und Infusionen von Laevulose mit BVK - Komplex und Cebion.

Placenta oB

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer Einleitung, in der auf die Bedeutung exogener teratogener Noxen, speziell der Pharmaka, hingewiesen wird, folgt im allgemeinen Teil zunächst eine Definition des Begriffes Mißbildung. In Anlehnung an DEGENHARD, BICKENBACH und BUCHNER wird versucht, den Begriff genau zu umreißen und Mißbildungen von anderen Erkrankungen des Kindes abzugrenzen.

Im folgenden Kapitel werden im Anschluß an eine knappe geschichtliche Einführung die wesentlichsten Ursachen für die Entstehung einer Mißbildung aufgezeigt und die Bedeutung von Erbfaktor und Umwelt erörtert, schließlich auf die Begriffe Synteratogenese und Multikausalität eingegangen. Ein exaktes Wissen um die exogenen teratogenen Faktoren ist im Sinne einer Mißbildungsprophylaxe nötig.

Der nächste Abschnitt weist darauf hin, daß neben der Noxenspezifität vor allem die Zeit der Einwirkung einer Schädigung für die Teratogenese von Bedeutung ist. Schließlich wird erklärt, auf welchen Wegen eine Hyperemesis gravidarum zu Fehlbildungen des Kindes führen kann und kurz auf die Bedeutung der Bonamintherapie für die Hyperemesis-kranken eingegangen.

Im speziellen Teil folgen eigene Untersuchungen. Einleitend wird festgelegt, welchen Kriterien die Diagnose Hyperemesis gravidarum genügen mußte, welche Abnormitäten des Kindes den Mißbildungen zugerechnet wurden. An Hand von Krankengeschichten aus den Jahren 1958 - 1962 der Privatkartei und 1957 - 1960 der Allgemeinkartei wird die Häufigkeit von Emesis und Hyperemesis gravidarum bestimmt, anschließend die Häufigkeit von Schwangerschaftserbrechen bei Privat- der bei Allgemeinpatienten gegenüber gestellt. Vermehrtes Erbrechen auf der Allgemeinstation wird beobachtet.

Ein Vergleich der Mißbildungsfrequenz bei Frauen mit und ohne Hyperemesis gravidarum zeigt eine signifikante Erhöhung der Rate von 1,47 % auf 4,01 % bei ersteren. Ferner ergibt sich eine mäßige Erhöhung der Fehlbildungsfrequenz bei Privatpatienten gegenüber Frauen der Allgemeinstation.

Schließlich werden 213 Fälle, bei denen Bonamin und 64 Fälle, bei denen Megaphen verordnet wurde, danach aufgeschlüsselt ob die Medikamente bei Emesis oder Hyperemesis verabreicht wurden, ob ambulant oder stationär behandelt wurde, inwieweit Mißbildung folgten, in welcher Altersstufe vermehrt die erwähnten Pharmaka verwendet wurden.

In der folgenden Diskussion werden die Ergebnisse besprochen und mit denen anderer Autoren verglichen. Eine energische Therapie der Emesis und Hyperemesis im Sinne der Mißbildungsprophylaxe wird gefordert.

Dem speziellen Teil sind 12 Tabellen mit den zusammengestellten Ergebnissen beigegeben. Es folgt die Kasuistik zu den nach Hyperemesis gravidarum beobachteten Mißbildungen und ein Verzeichnis der Literatur.

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung danke ich sehr herzlich Herrn Professor Dr. Döring.

Besonders danke ich auch Frau Dr. C. Hoßfeld, die mich bei der Abfassung der Arbeit stets bereitwillig und zuvorkommend unterstützte.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ARESIN, N. und
SOMMER, K. H. Mißbildungen und Umweltfaktoren.
Zbl. Gynäk. 72/1329 (1950)
2. BAYER, R. Die Bedeutung neuer exogener Noxen für die Ent-
wicklungsschäden der Keimzelle und des Eies und
ihre Verhütung.
Wien. med. Wschr. 112/763 (1962)
3. BETHA, R. C. Evaluation of a combination of meclizine and
pyridoxine in the control of nausea and vomiting in
pregnancy.
Int. Rec. Med. 173/283 (1960)
4. BICKENBACH, W. Exogene Ursachen angeborener Mißbildungen.
Arch. Gynäk. 186/370 (1955)
5. BIERING, K. -
SÖRENSEN Kongenitale Mißbildungen und der mögliche tera-
togene Effekt während der Schwangerschaft verab-
reichter Arzneimittel.
Bull. Soc. roy. belge Gynéc. Obstet. 33/87 (1963)
6. BÜCHNER, F. Allgemeine Pathologie
München - Berlin 1962/346
7. BÜCHNER, F. Die Bedeutung peristatischer Faktoren für die Miß-
bildungen und Mißbildungskrankheiten.
Med. Klin. 53/878 (1958)
8. BÜCHNER, F. Experimentelle Entwicklungsstörungen durch allge-
meinen Sauerstoffmangel
Klin. Wschr. 26/38 (1948)
9. BÜCHNER, F. Hemmung der Oxydation als pathogenetisches Prinzip.
Klin. Wschr. 34/777 (1956)
10. BÜCHNER, F. Von den Ursachen der Mißbildungen und Mißbildungs-
krankheiten.
Münch. med. Wschr. 97/1673 (1955)
11. BÜCHNER, F. Die angeborenen Mißbildungen des Menschen in der
Sicht der modernen Pathologie.
Dtsch. med. Wschr. 81/1341 (1956)
12. BÜCHNER, F. Zur Biologie und Pathologie der Entwicklung.
Med. Klin. 47/605 (1952)

13. BÜCHNER, F.,
RÜBSAAMEN et
CHOMETTE, G. Malformation foetales après choc insulinique chez la
lapine gravide.
Arch. d'Anat. path. 1957/343
14. DEGENHART, K.H. Ätiologische Untersuchungen bei Mißbildungen.
Meth. Inform. Med. 2/41 (1963)
15. DEGENHARDT, K.H. Aufgaben der Phänokopieforschung.
Dtsch. med. Wschr. 83/1085 (1958)
16. DIGGORY, P.L.C. und
TOMKINSON, J.S. Nausea and vomiting in pregnancy. A trial of meclo-
zine dihydrochloride with and without pyridoxine.
Lancet. 1962/II/370
17. DUMONT, M. Prophylaxie des malformations congénitales.
Rev. franc. Gynéc. 55/319 (1960)
18. EICHMANN, E. und
GENESIUS, H. Die Mißgeburtenzunahme in Berlin und Umgebung in
den Nachkriegsjahren.
Arch. Gynäk. 181/168 (1952)
19. ERNST, S. Intrauterine Umwelt und Mißbildung.
Erbartz 10/83 (1942)
20. FUHRMANN, W. Genetische und peristatische Ursachen angeborener
Angiokardiopathien.
Ergebn. inn. med. Kinderheilk. N.F. 18/48 (1962)
21. GOERTTLER, K1. Ätiopathogenese angeborener Entwicklungsstörun-
gen vom Standpunkt des Pathologen.
Verh. anat. Ges. 1962/35
22. GOLDER: zit. nach WINDORFER, A.:
Zum Problem der Mißbildungen durch bewußte Keim- und
Fruchtschädigung.
Med. Klin. 48/293 (1953)
23. GREGG:
zit. nach MEY Trans. Ophthalm. Soc. Austr. 3/35 (1941)
Zbl. Gynäk. 80/1785 (1958)
24. GRUND, G. und
STEINBACH, R.W. Emesis gravidarum und Kinetosen in der Allgemein-
praxis
Med. Welt 1961/1568
25. HAMPERL, H. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologi-
schen Anatomie. Berlin - Göttingen 1960/60

26. HAUSER, G. A. Kongenitale Mißbildungen und der mögliche teratogene Effekt während der Schwangerschaft verabreichter Arzneimittel.
Bull. soc. roy. belge Gynéc. Obstf. 33/127 (1963)
27. HEGNAUER, H. Mißbildungshäufigkeit und Gebäralter.
Geburtsh. und Frauenheilk. 11/777 (1951)
28. HOHLBEIN, R. Hyperemesis gravidarum als Ursache kindlicher Mißbildungen.
Med. Klin. 56/93 (1961)
29. HOHLBEIN, R. Mißbildungsfrequenz in Dresden.
Zbl. Gynäk. 81/719 (1959)
30. HÖVELS, O. Entwicklungsphysiologische Deutung komplizierter menschlicher Mißbildungen.
Med. Klin. 53/881 (1958)
31. IMHOLZ, G. und Häufigkeit von Mißbildungen und teratogenetischen
KLOOS, K. Problemen bei Embryopathien.
Dtsch. med. J. 13/414 (1962)
32. INGALLS, Th., CURLEY, F. I. und PRINDLE, R. A.
N. England, J. Med. 247/758 (1952)
zit. nach BÜCHNER: Dtsch. med. Wschr. 81/1341 (1956)
33. KARLSON, P. Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und
Naturwissenschaftler. Stuttgart 1961/275
34. KATSCH: Verh. Dtsch. Ges. Naturf. und Ärzte 1954/135
zit. nach MEY: Zbl. Gynäk. 83/866 (1961)
35. KLEBANOW, D. Hunger und psychische Erregungen als Ovar- und Keim-
schädigungen.
Geburtsh. und Frauenheilk. 8/812/1948
36. KNÖRR, K. Der Einfluß von Blutungen in der Frühschwangerschaft
auf die Entwicklung der Frucht und das Auftreten von
Mißbildungen.
Med. Klin. 53/881 (1958)
37. KRONE, A. Klinische Untersuchungen zur Ätiologie menschlicher
Mißbildungen.
Dtsch. med. Wschr. 88/567 (1963)
38. KRUSCHWITZ, S. Über Erfahrungen mit den Postafenen in der Behandlung
der Hyperemesis gravidarum. Med. Klin. 55/503 (1960)

39. KYANK, H., SCHWARZ, R. und
SCHUBERT, E. Zur Therapie der Hyperemesis gravidarum.
Dtsch. Gesundh. Wes. 14/821 (1959)
40. LANGMER, J. ref.: Störungen des Eiweißstoffwechsels als Ursache einer
foetalen Fehlbildung.
Dtsch.med. Wschr. 84/1661 (1959)
41. MARTIUS, H. Lehrbuch der Geburtshilfe. Stuttgart 1962/214
42. MASSENBACH, W.v. Vorläufige Ergebnisse der Umfrage von Extremitäten-
mißbildungen.
Geburtsh. und Frauenheilk. 22/1282 (1962)
43. MELLIN Kongenitale Mißbildungen und der mögliche terato-
gene Effekt während der Schwangerschaft verabreichter
Arzneimittel.
Bull. soc. roy. belge Gynéc. Obstét. 33
44. MEY, R. Hyperemesis gravidarum als mögliche exogene Ursache
angeborener Mißbildungen.
Zbl. Gynäk. 80/1785 (1958)
45. MORANDI, E. und
MARCHESONI, M. Kongenitale Mißbildungen und der mögliche teratogene
Effekt während der Schwangerschaft verabreichter Arznei-
mittel.
Bull. soc. roy. belge Gynéc. Obstf. 33/139
46. NACHTSHEIM Betrachtungen zur Ätiologie und Prophylaxe angeborener
Anomalien.
Dtsch. med. Wschr. 84/1845 (1959)
47. NAGY, T., BAZSO, J. Häufigkeit der Mißbildungen im Krankengut unserer
und LAMPE, L. Klinik von 27 Jahren
Zbl. Gynäk. 83/866 (1961)
48. NAUJOKS, H. Intrauterine Fruchtschädigungen.
Münch.med. Wschr. 83/1039 (1936)
49. NEUWEILER, W. und Bemerkungen zur Ätiologie der Mißbildungen.
RICHTER, R. H. Schweiz. med. Wschr. 91/359 (1961)
50. NOACK, H. Kongenitale Mißbildungen und der mögliche teratogene
Effekt während der Schwangerschaft verabreichter
Arzneimittel.
Bull. soc. roy belge Gynéc. Obstf. 33/107

51. NOACK, H. Stören antimetische Medikamente und /oder das Erbrechen der Schwangeren die Embryogenese. Zbl. Gynäk. 85/938 (1963)
52. NOACK, H. Zur Frage der gehäuften Mißbildungen nach Hyperemesis gravidarum. Geburtsh. und Frauenheilk. 23/545 (1963)
53. OEHME, J. Zur pränatalen Prophylaxe von Gameto-, Embryo- und Fetopathien. Kinderärztl. Prax. 29/489 (1961)
54. OTTO, H. Der heutige Stand unserer Kenntnisse über Entstehung und Vorkommen menschlicher Mißbildungen. Med. Klin. 56/377 (1961)
55. PEER, L. A. und STREAN, L. P. in "Plastic and reconstructive surgery." ref.: Med. Klin. 52/33 (1957)
56. RÜBSAAMEN, H. Mißbildungen durch Sauerstoffmangel im Experiment und in der menschlichen Pathologie. Naturwissenschaften 42/319 (1955)
57. SCHLOSSER, G. A. Zur Frage der Fehlbildungsfrequenz. Med. Klin. 57/1616 (1962)
58. SJÖVALL und URSING, J. Kongenitale Mißbildungen und der mögliche teratogene Effekt während der Schwangerschaft verabreichter Arzneimittel. Bull. soc. roy. belge Gynéc. Obstér. 33/135
59. SMITHEL, R. W. Kongenitale Mißbildungen und der mögliche teratogene Effekt während der Schwangerschaft verabreichter Arzneimittel. Bull. soc. roy. belge Gynéc. Obstér. 33/117
60. SOERGEL, W. Über die Zunahme von Extremitäten und Ohrmuschelmißbildungen seit 1960 im Hinblick auf exogene Faktoren. Geburtsh. und Frauenheilk. 22/1473 (1962)
61. SOERGEL, W. Die Bedeutung der Schwangerschaftsanamnese bei der Beurteilung angeborener Mißbildungen. Geburtsh. und Frauenheilk. 19/721 (1959)
62. THALHAMMER, O. Pränatale Pathologie. Grundlagen und praktische Folgerungen. Prädial. Prax. 1/293 (1962)

63. THOMAS, J. Der heutige Stand unserer Kenntnisse über Entstehung und Vorkommen menschlicher Mißbildungen. Zbl. Gynäk. 82/1417 (1960)
64. TUPAS, A. Causes of congenital malformations and birth injuries. Philipp. J. Prediat. 11/73 (1962)
65. VILLUMSEN, A.L. u. ZACHAU, B. - CHRISTIANSEN Kongenitale Mißbildungen und der mögliche teratogene Effekt während der Schwangerschaft verabreichter Arzneimittel. Bull. soc. roy. belge Gynéc. Obstét. 33/95 (1963)
66. WARM, R. Die Hyperemesis gravidarum. Erfolge moderner Therapie II. Eigene Untersuchungsergebnisse. Dtsch. Gesundheitsw. 17/2239 (1962)
67. WARKANY, W. und DE MATTEVILLE ref.: MEY: Hyperemesis gravidarum als mögliche exogene Ursache angeborener Mißbildungen. Zbl. Gynäk. 80/1785 (1958)
68. WEGERLE, H. Beitrag zur Häufung kongenitaler Mißbildungen der Gliedmaßen und ihre mögliche Ätiologie. Med. Klin. 57/877 (1962)
69. WEICKER, H. Kongenitale Mißbildungen und der mögliche teratogene Effekt während der Schwangerschaft verordneter Arzneimittel. Bull. soc. roy. belge Gynéc. Obstét. 33/21 (1963)
70. WEICKER, H., BACHMANN, K.D., PFEIFFER, R.A. und GLEISS, J.: Thalidomidembryopathie II. Ergebnisse individueller anamnestischer Erhebungen in den Einzugsgebieten der Universitätskinderkliniken Bonn, Köln, Münster und Düsseldorf. Dtsch. med. Wschr. 87/1597 (1962)
71. WIEDEMANN, H.R. Heutiges Wissen über Exogenese von Mißbildungen beim Menschen - ohne Berücksichtigung der Progenese. Kinderärztl. Prax. 30/325 (1962)
72. WINBERG, J. Kongenitale Mißbildungen und der mögliche teratogene Effekt während der Schwangerschaft verabreichter Arzneimittel. Bull. soc. roy. belge Gynéc. Obstét. 33/63 (1963)
73. WORM, M. Embryopathie und perinatale Sterblichkeit bei Früchten diabetischer Mütter. Zbl. Gynäk. 79/1853 (1957)

74. TÖNDURY, G. Embryopathien.
Verl. Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg
1962/7
75. TÖNDURY, G. Über den Infektionsweg und die Pathogenese von
Virusschäden beim menschlichen Keimling.
Teratogenesis, Verl. Schwabe & Co.
Basel-Stuttgart 1964/379
76. KNOCHE, Ch: KÖNIG, J. Zur pränatalen Toxizität von Diphenylpyralin
- 8 - chlor - theophyllinat unter Berücksichtigung
von Thalidomid und Coffein.
Arzneimittelforsch. 14/415 (1964)
77. DEGENHART, K.H. Induktions- und Determinationsphasen der
Kopfentwicklung unter Berücksichtigung von
Schädel- und Hirnmißbildungen.
VEB-Verlag, Volk und Gesundheit, Berlin
1963/313
78. KING, C. T. G. Teratogenic Effects of Meclizine Hydrochlorid
on the Rat. Science 141 /353 (1963)
79. LOOSLI, R. Methoden und Problematik der medikamentösen
THEISS, E. experimentellen Teratogenese.
Teratogenesis, Verl. Schwabe & Co. Basel -
Stuttgart 1964/398

LEBENS LAUF

Als Sohn des Kunstmalers Otto Epple und seiner Gattin Maria, geb. Reiter wurde ich am 15.5.1938 in Türkheim geboren. Nach vierjährigem Volksschulbesuch trat ich in das Humanistische Gymnasium in Regensburg ein. Dort blieb ich bis zur sechsten Klasse und wechselte dann auf das Gymnasium mit Oberrealschule in Neuburg/Donau über. Hier erhielt ich das Zeugnis der Reife im Jahre 1958. Zwei Semester Philosophie- und Musikstudium in St. Stephan und am Konservatorium in Augsburg gingen dem Medizinstudium voraus. Im Winterhalbjahr 1959/60 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Universität München und bestand dort 1962 im April das Physikum. Im 7. und 8. Semester hörte ich an den Universitäten Wien und Würzburg, kehrte anschließend wieder nach München zurück und absolvierte im Sommer 1965 mein Staatsexamen. Für die Dissertationsarbeit, die ich im 8. Semester begonnen hatte, erhielt ich im September 1965 das Votum. Seit 1. Oktober 1965 am Krankenhaus Donauwörth tätig, ersuche ich nun um die Zulassung zur mündlichen Doktorprüfung.

